

Korean J Gastroenterol Vol. 60 No. 6, 355-361  
<http://dx.doi.org/10.4166/kjg.2012.60.6.355>  
 pISSN 1598-9992 eISSN 2233-6869



## ORIGINAL ARTICLE

# 당뇨를 동반한 4기 대장암 환자에서 항암약물요법 반응 및 생존율에 대한 Metformin의 효과

이동준, 김 번, 이진하, 박수정, 홍성필, 천재희, 김태일, 김원호

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병연구소

## The Effect of Metformin on Responses to Chemotherapy and Survival in Stage IV Colorectal Cancer with Diabetes

Dong-Jun Lee, Bun Kim, Jin Ha Lee, Su Jung Park, Sung Pil Hong, Jae Hee Cheon, Tae Il Kim and Won Ho Kim

Department of Internal Medicine and Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background/Aims:** Metformin is known to lower the risk of cancer and cancer mortality. However, the effect of metformin in stage IV colorectal cancer (CRC) patients with diabetes mellitus (DM) remains unknown. The aim of this study was to evaluate the effect of metformin on tumor response and survival in stage IV CRC patients with DM.

**Methods:** We identified 106 patients who were diagnosed with both stage IV CRC and DM (81 patients who underwent palliative chemotherapy and 25 patients who underwent curative resection). Retrospective data of each patient's clinical characteristics, tumor response, and survival rate were compared between two groups of patients who either were or were not administered metformin.

**Results:** For the palliative chemotherapy group, tumor response, change in target lesion size, progression free survival rate, and overall survival rate were not significantly different between the metformin group and the non-metformin group on univariate and multivariate analysis. For the curative resection patient group, metformin use was associated with increased disease free survival on univariate analysis ( $p=0.012$ ) and multivariate analysis (hazard ratio, 0.024; 95% CI 0.001-0.435;  $p=0.010$ ), but not with overall survival.

**Conclusions:** Metformin use in stage IV CRC patients with diabetes was shown to be associated with a lower risk of tumor recurrence after curative resection. (*Korean J Gastroenterol* 2012;60:355-361)

**Key Words:** Colorectal neoplasms; Diabetes mellitus; Metformin; Recurrence

## 서 론

대장암은 전세계적으로 3번째로 흔히 발생하는 암이며<sup>1</sup> 국내에서도 대장암의 유병률은 빠르게 증가하는 추세이다.<sup>2</sup> 당뇨병은 모든 암 유병률과 사망률의 위험요인으로 알려져 있으며<sup>3,4</sup> 특히 유방암과 대장암에서 더욱 뚜렷하게 보고되고 있다.<sup>5</sup> 당뇨병이 대장암의 예후에 미치는 영향과 함께,<sup>6,7</sup> 인슐린, sulfonylurea 등의 혈당강하제가 대장암 사망률 및 발생률에 미치

는 영향이 알려졌고,<sup>8,9</sup> 고인슐린혈증이 대장암 발생에 주요한 역할을 할 것으로 보고되고 있다.<sup>8,10,11</sup>

Metformin (1,1-dimethylbiguanide hydrochloride)은 biguanide 유도체로서 오랜 기간 사용되고 있는 당뇨병 치료제이다.<sup>12</sup> 간에서 당 생성을 억제하고 말초에서 인슐린 저항성을 낮추는 2가지 기전으로 혈당을 낮추고 인슐린 감수성을 높인다. Metformin은 간에서 liver kinase B1 (LKB1)에 의존적인 AMP-activated protein kinase (AMPK)를 활성화시켜 당 신

Received July 4, 2012. Revised August 22, 2012. Accepted August 24, 2012.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김태일, 120-752, 서울시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병연구소

Correspondence to: Tae Il Kim, Department of Internal Medicine and Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea. Tel: +82-2-2228-1965, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: taeilkim@yuhs.ac

Financial support: None. Conflict of interest: None.

생작용을 억제한다. 활성화된 AMPK는 mammalian target of rapamycin (mTOR)을 억제하여 암세포의 성장 및 신생혈관 형성 등과 관련된 핵심 단백질 합성을 억제함으로써 암 억제효과를 나타낸다.<sup>13</sup>

최근 당뇨 환자에서 metformin을 복용하는 경우가 복용하지 않는 경우에 비해 암 발생 위험이 낮다고 보고되었다.<sup>8,14-18</sup>

이러한 연구들은 metformin이 당뇨가 있는 환자에서 대장암 발생에 예방 효과가 있을 것이라는 가설을 제안하였고, 여러 동물실험에서 대장상피세포 증식을 억제할 뿐 아니라, 대장암 발생 억제 효과가 증명되었다.<sup>19-23</sup> 저자들은 이전 연구에서 당뇨를 동반한 대장암 환자에서 metformin 복용 환자군이 다른 당뇨약 투여군에 비해 생존율이 높음을 보고하면서 대장암에 대한 metformin의 화학적 예방효과 가능성을 보고하였다.<sup>24</sup>

이전 연구들이 metformin의 암 예방 효과, 또는 2, 3기 대장암의 수술 후 생존율에 초점을 맞추었다면, 이번 연구는 당뇨를 동반한 4기 대장직장암 환자에서 metformin이 완화항암약물요법 동안 암 억제 효과와 근치적 수술 후 재발 억제 효과가 있는지를 후향적 임상연구로 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1997년 12월부터 2011년 3월까지 연세대학교 신촌 세브란스 병원에서 당뇨를 동반한 4기 대장암 환자를 대상으로 하였다.

총 154명의 환자 중 최소 4회의 완화항암약물요법 후 1차 종양 반응평가가 가능했던 81명의 환자와 근치적 수술을 먼저 시행받은 25명의 환자가 포함되어 총 106명의 환자를 대상으로 후향적 분석을 하였다. 분석에서 제외된 48명의 환자 중 23명의 환자는 항암치료에 대한 자료가 소실되었고, 3명은 1차 완화항암약물요법 후 전신상태 저하로 추적관찰 중단되었으며, 1명은 1차 항암치료 후 사망하여 데이터 분석에서 제외하였다. 나머지 21명은 항암치료를 거부하고 보존적 치료를 받아 분석대상에서 제외하였다.

### 2. 방법

환자 관련인자로 진단 당시 연령, 성별, 체질량지수(BMI), 기능 상태지수(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), 당뇨이환 기간, 흡연여부, 동반질환 유무, 아스피린 복용여부, 기타 당뇨치료제 사용여부(insulin, sulfonylurea, thiazolidinediones 등), 혈액검사수치(백혈구, 혈색소, 콜레스테롤, 식전혈당) 및 치료기간 중 metformin 복용여부를 조사하였다. 혈당조절의 적정성을 비교하기 위해 당화혈색소도 같이 조사하였다. Metformin의 암 억제 효과는 두 가지 면에

서 평가하였다. 첫째, 완화항암약물요법을 받은 환자에서 metformin 사용 여부에 따라 1차 반응평가에서의 종양 반응, 무진행 생존율 및 전체 생존율을 비교하였다. 둘째, 근치적 수술 환자에서 metformin 사용 여부에 따라 무병 생존율 및 전체 생존율을 비교하였다.

대장암은 제6판 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 병기 분류에 따라 평가하였고, 항암치료의 반응 평가는 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) criteria 1.1을 이용하였으며,<sup>25</sup> 항암치료 반응을 평가하는 인자로 항암치료 횟수 및 종류, 전체적인 치료반응 평가와 표적 병변의 크기 변화율(%), 무진행 생존율, 무병 생존율, 전체 생존율을 각각 분석하였다. 이번 연구는 환자의 의무기록 검토에 의한 후향적 분석으로, 세브란스병원 연구심의위원회의 승인을 받아 진행하였다.

### 3. 통계분석

각 군 간 임상적 특징의 비교에서 연속형 변수에는 independent t-test 또는 Wilcoxon-Mann-Whitney test를 사용하였다. 두 군 간에 변수의 분포에 차이가 있는지를 검정하기 위해 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하였고, 순서변수의 분포를 보기 위해 Cochran-Armitage trend test를 사용하였다.

Metformin의 복용 여부에 따른 치료반응 평가를 위해 단변량 분석에 chi-square test를 사용하였고 다변량 분석을 위해 logistic regression을 사용하였으며, 표적 병변의 크기 변화율에 대하여 independent t-test를 사용하였고 linear regression으로 다변량 분석을 시행하였다.

Metformin 복용여부에 따른 생존율분석은 Kaplan-Meier 방법을 사용하였고, 두 군 간의 생존율 차이는 log rank test를 이용하여 분석하였다. 생존율에 미치는 요인들에 관한 다변량 분석은 Cox proportional hazard model을 이용하였다.

통계분석은 SAS (version 9.2; Cary, NC, USA)를 사용하였고, 유의성 평가는  $p < 0.05$ 인 경우로 하였다.

## 결 과

### 1. 환자의 일반적 특성

완화항암약물요법을 받은 환자군과 근치적 수술을 받은 환자군에서 metformin 투여에 따른 환자의 임상적 특징은 Tables 1, 2과 같다.

완화항암약물요법을 시행받은 그룹의 평균연령은  $62.3 \pm 9.7$ 세(37-85세), 근치적 수술을 받은 그룹의 평균연령은  $62.9 \pm 8.8$ 세(48-81세)였다. 환자 추적기간의 중간값(범위)은 완화항암약물요법 환자군에서 26.0개월(2-113개월), 근치적

**Table 1.** Baseline Characteristics of 81 Patients with Stage IV Colorectal Cancer and Diabetes Mellitus Who Underwent Palliative Chemotherapy

	Metformin (n=39)	Non-metformin (n=42)	p-value
Age (year)	62.6±8.5	62.2±10.8	0.854
WBC (10 <sup>3</sup> /μL)	7.7±2.0	7.3±3.1	0.494
Cholesterol (mg/dL)	170.0±40.9	175.6±41.1	0.543
Glucose (mg/dL)	143.7±41.0	136.5±42.1	0.442
HbA1c (%)	7.6±1.3	7.3±1.4	0.262
Diabetes duration (year)	8.4±6.9	9.0±8.0	0.750
Sex			0.805
Male	27 (69.2)	28 (66.7)	
Female	12 (30.8)	14 (33.3)	
Smoking			0.767
Non-smoker	22 (56.4)	26 (61.9)	
Current smoker	9 (23.1)	7 (16.7)	
Ex-smoker	8 (20.5)	9 (21.4)	
ECOG			-
≤ 2	36 (100.0)	42 (100.0)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			0.641
<25	27 (69.2)	26 (61.9)	
≥ 25	12 (30.8)	16 (38.1)	
Comorbidity (No. of disease)			0.682
None	16 (41.0)	16 (38.1)	
1	17 (43.6)	18 (42.9)	
≥ 2	6 (15.4)	8 (19.0)	
Aspirin use	4 (10.3)	8 (19.0)	0.266
Insulin use	2 (5.1)	8 (19.0)	0.090
Sulfonylurea use	28 (71.8)	27 (64.3)	0.470
Thiazolidinediones use	2 (5.1)	2 (4.8)	0.999
No. of chemotherapy	15.7±9.9	15.5±10.4	0.898
Chemotherapeutic agents			0.091
Targeted agent	5 (12.8)	4 (9.5)	
FOLFOX or FOLFIRI	21 (53.8)	23 (54.8)	
Others (5-FU based)	13 (33.3)	15 (35.7)	

Values are presented as mean±SD or number (%).

Targeted agents include bevasizumab and cetuximab.

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HbA1c, hemoglobin A1c; 5-FU, 5-fluorouracil; FOLFOX, 5-fluorouracil-leucovorin-oxaliplatin; FOLFIRI, 5-fluorouracil-leucovorin-irinotecan.

수술 환자군에서 36.7개월(4-121개월)이었다. 각 그룹에서 성별, BMI, ECOG, 당뇨이환 기간, 흡연여부, 동반질환 유무, 아스피린 복용 여부, 기타 당뇨약(insulin, sulfonylurea, thiazolidinediones) 사용 여부, 각종 혈액검사 수치(백혈구, 혈색소, 콜레스테롤)에 대한 metformin 복용군과 비복용군 사이에 차이가 없었다. 당화혈색소, 식전 혈당과 당뇨 약제 사용도 차이가 없었다. 항암요법 평균횟수는 완화항암약물요법을 시행받은 그룹에서 metformin 복용군이 15.7±9.9회였고 비복용군이 15.5±10.4회였으며, 근치적 수술을 받은 그룹에서 metformin 복용군이 8.5±6.7회였고 비복용군이 13.1±8.6회로 두 그룹 간 차이가 없었고 사용한 항암약물의 종류는 유사하였다(Tables 1, 2).

**Table 2.** Baseline Characteristics of 25 Patients with Stage IV Colorectal Cancer and Diabetes Mellitus Who Underwent Curative Resection

	Metformin (n=11)	Non-metformin (n=14)	p-value
Age (year)	62.7±10.0	63.0±8.1	0.940
WBC (10 <sup>3</sup> /μL)	7.8±2.4	7.1±2.6	0.145
Cholesterol (mg/dL)	170.0±32.3	180.1±65.2	0.617
Glucose (mg/dL)	118.8±25.4	122.8±28.1	0.718
HbA1c (%)	7.1±1.3	7.0±1.2	0.913
Diabetes duration (year)	7.2±6.0	8.4±9.4	0.680
Sex			0.562
Male	5 (45.5)	8 (57.1)	
Female	6 (54.5)	6 (42.9)	
Smoking			0.999
Non-smoker	8 (72.7)	9 (64.3)	
Current smoker	0 (0)	1 (7.1)	
Ex-smoker	3 (27.3)	4 (28.6)	
ECOG			-
≤ 2	11 (100)	14 (100)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			0.999
<25	8 (72.7)	11 (78.6)	
25-30	3 (27.3)	3 (21.4)	
Comorbidity (No. of disease)			0.535
None	1 (9.1)	4 (28.6)	
1	9 (81.8)	8 (57.1)	
≥ 2	1 (9.1)	2 (14.3)	
Aspirin use	1 (9.0)	2 (14.3)	0.999
Insulin use	0 (0)	4 (28.6)	0.105
Sulfonylurea use	5 (45.4)	9 (64.3)	0.435
Thiazolidinediones use	0 (0)	0 (0)	-
No. of chemotherapy	8.5±6.7	13.1±8.6	0.156
Chemotherapeutic agents			0.670
Targeted agent	0 (0)	2 (14.3)	
FOLFOX or FOLFIRI	6 (54.5)	8 (57.2)	
Others (5-FU based)	4 (36.4)	3 (21.4)	
None (no chemotherapy)	1 (9.1)	1 (7.1)	

Values are presented as mean±SD or number (%).

Targeted agents include bevasizumab and cetuximab.

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HbA1c, hemoglobin A1c; 5-FU, 5-fluorouracil; FOLFOX, 5-fluorouracil-leucovorin-oxaliplatin; FOLFIRI, 5-fluorouracil-leucovorin-irinotecan.

**Table 3.** Comparison of 1st Response Evaluation according to Metformin Use in Stage IV Colorectal Cancer Patients with Diabetes Mellitus Who Underwent Palliative Chemotherapy

	Non-metformin (n=42)	Metformin (n=39)	p-value
Chemotherapy response			0.738
Partial response	9 (21.4%)	11 (28.2%)	
Stable disease	26 (61.9%)	23 (59.0%)	
Progressive disease	7 (16.7%)	5 (12.8%)	
Change <sup>a</sup> (%)	87.8±23.4	81.2±23.9	0.211

Values are presented as mean±SD or number of patients (%).

<sup>a</sup>Change in the sum of the longest diameters of all target lesions (%).

## 2. 완화항암약물요법 환자군에서 metformin 사용 여부에 따른 종양반응 및 생존율

Metformin 복용군(39명)과 비복용군(42명)에서 4회 항암 약물요법 후 1차 반응평가로 부분 관해(partial response), 안정 병변(stable disease), 진행 병변(progression disease)의 환자 비율을 비교하였고, 두 군 간에 차이가 없었다(Table 3). 항암약물 요법 전후 표적 병변의 크기 변화율도 두 군 사이에 차이가 없었다(Table 3). 무진행 생존율과 전체 생존율은 단변량과 다변량 분석 모두에서 두 군 사이에 차이가 없었다(Table 4, Fig. 1).

## 3. 근치적 수술 환자 군에서 metformin 사용 여부에 따른 생존율

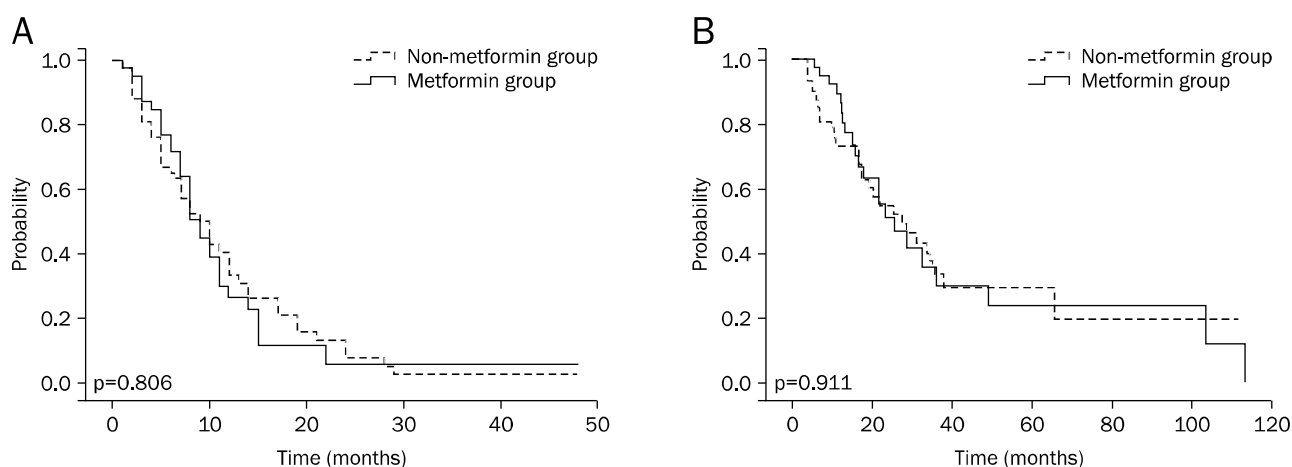
무병 생존율은 metformin 복용군이 metformin 비복용군에 비하여 높았고( $p=0.012$ ) (Table 5, Fig. 2A), 다변량 분석에서도 유의한 차이를 보였다(hazard ratio [HR] 0.024, 95% CI 0.001-0.435;  $p=0.010$ ) (Table 5).

완화항암약물요법 후 수술을 시행받은 12명의 환자를 포함한 총 37명의 환자(metformin 복용군 16명, 비복용군 21명)를 대상으로 분석한 결과에서도 metformin을 복용한 군에서 무병 생존율이 높았고( $p=0.007$ ) (Table 6, Fig. 2B), 다변량

**Table 4.** Univariate and Multivariate Adjusted Progression Free Survival and Overall Survival according to Metformin Use in Stage IV Colorectal Cancer Patients with Diabetes Mellitus Who Underwent Palliative Chemotherapy

Outcome	Univariate analysis		Multivariate analysis <sup>a</sup>	
	Hazard ratio (95% CI)	p-value	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Progression free survival	0.942 (0.587-1.513)	0.806	0.976 (0.596-1.598)	0.923
Overall survival	0.968 (0.544-1.722)	0.911	0.864 (0.471-1.585)	0.637

<sup>a</sup>Adjusted variables: age, sex, BMI, lab (WBC, cholesterol, sugar, hemoglobin A1c), diabetes mellitus duration, smoking, comorbidity, aspirin use.



**Fig. 1.** Comparison of progression free survival (A) and overall survival (B) in stage IV colorectal cancer patients with diabetes mellitus who underwent palliative chemotherapy.

**Table 5.** Univariate and Multivariate Adjusted Disease Free Survival and Overall Survival according to Metformin Use in Stage IV Colorectal Cancer Patients with Diabetes Mellitus Who Underwent Curative Resection without Preoperative Chemotherapy

Outcome	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Hazard ratio (95% CI)	p-value	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Disease free survival	0.171 (0.037-0.797)	0.012	0.024 (0.001-0.435)	0.010 <sup>a</sup>
Overall survival	0.829 (0.138-4.991)	0.838	0.809 (0.094-6.959)	0.847 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Adjusted variables: age, sex, BMI, lab (WBC, cholesterol, sugar, hemoglobin A1c), diabetes mellitus duration, smoking, comorbidity, aspirin use.

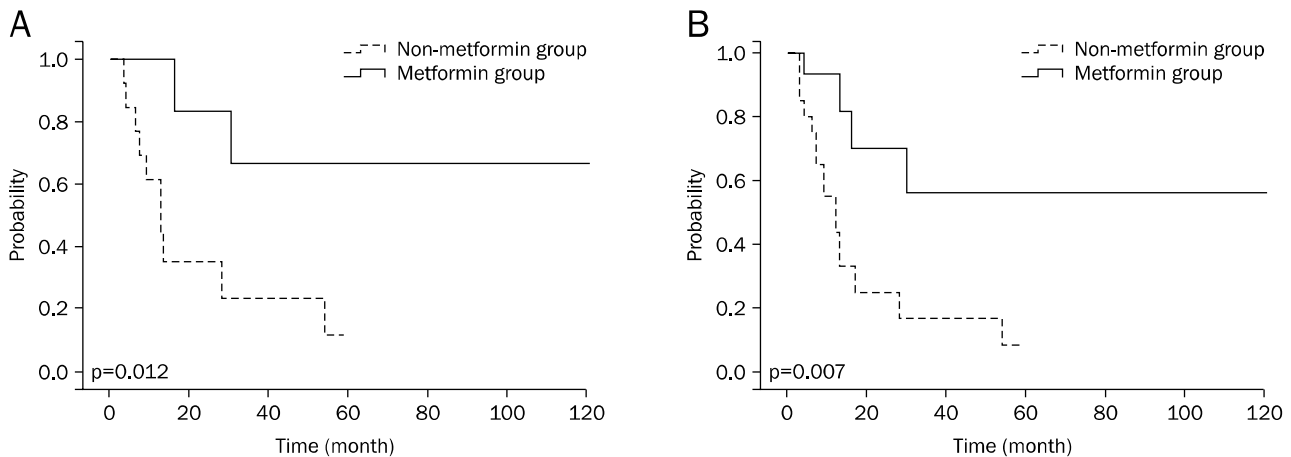
<sup>b</sup>Adjusted variables: age, sex, BMI.

**Table 6.** Univariate and Multivariate Adjusted Disease Free Survival and Overall Survival according to Metformin Use in Stage IV Colorectal Cancer Patients with Diabetes Mellitus Who Underwent Curative Resection with or without Preoperative Chemotherapy

Outcome	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Hazard ratio (95% CI)	p-value	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Disease free survival	0.245 (0.081-0.741)	0.007	0.128 (0.033-0.494)	0.003 <sup>a</sup>
Overall survival	0.573 (0.115-2.869)	0.498	0.960 (0.678-1.361)	0.820 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Adjusted variables: age, sex, BMI, lab (WBC, cholesterol, sugar, hemoglobin A1c), diabetes mellitus duration, smoking, comorbidity, aspirin use.

<sup>b</sup>Adjusted variables: age, sex, BMI.

**Fig. 2.** Comparison of disease free survival according to metformin use in 25 stage IV colorectal cancer (CRC) patients with diabetes mellitus (DM) who underwent curative resection without preoperative chemotherapy (A) and 37 stage IV CRC patients with DM who underwent curative resection with or without preoperative chemotherapy (B).

분석에서도 유의하게 나타났다(HR 0.128, 95% CI 0.033-0.494;  $p=0.003$ ) (Table 6). 그러나 근치적 수술을 시행한 환자군에서 metformin 사용 여부에 따른 전체 생존율에서는 유의한 차이가 없었다(Tables 5, 6).

## 고 찰

이번 연구에서 당뇨를 동반한 4기 대장암 환자에서 metformin 복용은 기존의 완화항암요법에 의한 종양반응에 영향을 주지 못하였으나, 근치적 수술을 시행한 경우 재발률이 낮아지는 결과를 보였다.

Metformin은 2형 당뇨병 환자의 1차 치료제로 가격이 저렴하고 안전하며, 정상인에서는 혈당 강하 효과가 없는 약제이다. 이전의 연구들에서 metformin은 암 발생률을 감소시키고 당뇨환자에서 암으로 인한 사망률을 감소시켰다.<sup>8,14-18</sup> 앞서 언급했듯이, metformin은 mTOR 관련 분자를 억제하여 암 증식을 억제하는 역할을 하는데, mTOR은 세포주기 진행을 조절하는 하부 신호조절 분자를 인산화하여 세포주기 진행, 세포성장, 혈관신생을 조절한다.<sup>13,26,27</sup> 또한 metformin은

insulin-like growth factor-1을 감소시키고 human epidermal growth factor receptor-2 신호를 억제함으로써 혈관 신생억제, 세포고사, 세포주기 정지 등을 유도하여 암을 억제하기도 한다.<sup>28-33</sup> 최근 실험실 연구에서 metformin을 항암제와 함께 처리하면 선택적으로 암 줄기세포를 비활성화 시켜 암세포의 성장을 억제함이 보고되었다.<sup>34</sup> 현재까지 당뇨를 동반한 4기 암 환자에서 완화항암요법 치료 또는 근치적 절제술을 시행한 경우 metformin의 암 억제 효과에 대한 연구는 없었으며, 이번 연구에서는 당뇨를 동반한 4기 대장암 환자에서 metformin을 사용하는 경우 수술적 절제 후 재발률 억제 효과가 있음을 알 수 있었다. 그러나 전체 생존율에서는 유의한 차이가 없었는데, 이는 대상 환자수 및 사망 환자수가 적고 추적기간이 충분치 않은 것이 원인일 가능성이 있으므로, 향후 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구가 필요하겠다.

당뇨병이 고인슐린혈증 등과 관련되어 암진행과 연관성이 있고, 혈당조절 정도가 종양의 성장에 관여할 수 있으므로 치료 중 혈당과 당화혈색소 수치를 metformin 사용 여부에 따라 비교하였고, 차이는 없었다. 다변량 분석에도 이들 인자를 포함하여 분석함으로써 혈당조절 정도에 따른 종양 성장 및

억제의 영향을 최소화하였다.

이번 연구결과 완화항암약물요법 동안 metformin의 사용 여부는 종양반응, 무진행 생존율 및 전체 생존율에 영향을 주지 못하였고, 근치적 수술이 가능했던 환자군의 무병 생존율을 증가시켰다. 이러한 효과는 비스테로이드 소염진통제와 같은 여러 암 억제 및 암 예방 약제들과 유사하게 metformin도 주로 전암단계나 관해 유도 후 재발 억제 효과를 보일 것으로 추측되지만 metformin 투여량이나 항암제가 종양 반응에 영향을 줄 수 있다는 점을 고려해야 하겠다. 또한 대상 환자 대부분이 대장암 진단 시기에 이미 metformin을 복용 중이었던 제한점이 있어 metformin 복용력이 없는 당뇨를 동반한 대장암 환자나 당뇨가 없는 환자에게 투여될 때의 효과에 대해서는 향후 전향적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

항암보조제로서 metformin의 가능성을 명확하게 하기 위해서는 향후 충분한 환자 수를 대상으로 하는 후향적 연구는 물론, 당뇨 유무에 관계없이 4기 대장암에서 통상적인 항암약물요법과 함께 metformin을 투여하는 무작위 대조군 연구가 시행되어야 하겠다.

## 요 약

**목적:** Metformin은 암 발생 위험 및 사망률을 낮추는 효과가 있다. 당뇨를 동반한 4기 대장암 환자에서 metformin의 효과는 알려져 있지 않으며, 이번 연구는 당뇨를 동반한 4기 대장암 환자에서 항암약물요법 반응 및 생존율에 대한 metformin의 효과를 후향적으로 알아보고자 하였다.

**대상 및 방법:** 당뇨를 동반한 4기 대장암으로 진단된 106명의 환자 중 완화항암약물치료를 받은 81명의 환자와 근치적 수술을 시행한 25명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 하였다. 각 군에서 metformin 사용여부에 따라 대상 환자의 임상적 특징 및 종양반응, 생존율 등을 조사하여 비교하였다.

**결과:** 완화항암약물요법을 시행한 환자군에서 metformin 복용군과 비복용군으로 나누어 단변량 및 다변량 분석을 시행한 결과, 항암약물요법 후 첫 번째 반응평가, 표적 병변의 크기 변화율, 무진행 생존율, 전체 생존율은 차이가 없었다. 근치적 수술 환자군에서 무병 생존율은 metformin 복용군이 비복용군에 비하여 높았고( $p=0.012$ ), 다변량 분석에서도 암 재발률이 유의하게 적었다(HR, 0.024; 95% CI 0.001-0.435;  $p=0.010$ ). 그러나 전체 생존율에서는 차이가 없었다.

**결론:** 당뇨를 동반한 4기 대장직장암 환자에서 근치적 수술 후 metformin을 복용하는 것은 암 재발률을 감소시키는 효과를 나타냈다.

**색인단어:** 대장암; 당뇨; Metformin; 재발

## REFERENCES

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
2. Anderson WF, Umar A, Brawley OW. Colorectal carcinoma in black and white race. *Cancer Metastasis Rev* 2003;22:67-82.
3. Levine W, Dyer AR, Shekelle RB, Schoenberger JA, Stamler J. Post-load plasma glucose and cancer mortality in middle-aged men and women. 12-year follow-up findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol* 1990;131:254-262.
4. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL. Abnormal glucose tolerance and the risk of cancer death in the United States. *Am J Epidemiol* 2003;157:1092-1100.
5. Weiderpass E, Gridley G, Nyrén O, Ekblom A, Persson I, Adami HO. Diabetes mellitus and risk of large bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:660-661.
6. Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J, Thun MJ. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 2004;159:1160-1167.
7. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:433-440.
8. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:1766-1777.
9. Dehal AN, Newton CC, Jacobs EJ, Patel AV, Gapstur SM, Campbell PT. Impact of diabetes mellitus and insulin use on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol* 2012;30:53-59.
10. Seow A, Yuan JM, Koh WP, Lee HP, Yu MC. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer in the Singapore Chinese Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:135-138.
11. Atchison EA, Gridley G, Carreon JD, Leitzmann MF, McGlynn KA. Risk of cancer in a large cohort of U.S. veterans with diabetes. *Int J Cancer* 2011;128:635-643.
12. Witters LA. The blooming of the French lilac. *J Clin Invest* 2001; 108:1105-1107.
13. Sarbassov DD, Ali SM, Sabatini DM. Growing roles for the mTOR pathway. *Curr Opin Cell Biol* 2005;17:596-603.
14. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1620-1625.
15. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006;29:254-258.
16. Bowker SL, Yasui Y, Veugelers P, Johnson JA. Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia* 2010;53:1631-1637.
17. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005;330:1304-1305.
18. Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, Groenier KH, Gans

- RO, Bilo HJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care* 2010;33:322-326.
19. Algire C, Amrein L, Zakikhani M, Panasci L, Pollak M. Metformin blocks the stimulative effect of a high-energy diet on colon carcinoma growth in vivo and is associated with reduced expression of fatty acid synthase. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:351-360.
  20. Bojkova B, Orendas P, Garajova M, et al. Metformin in chemically-induced mammary carcinogenesis in rats. *Neoplasma* 2009;56:269-274.
  21. Hosono K, Endo H, Takahashi H, et al. Metformin suppresses azoxymethane-induced colorectal aberrant crypt foci by activating AMP-activated protein kinase. *Mol Carcinog* 2010;49:662-671.
  22. Tomimoto A, Endo H, Sugiyama M, et al. Metformin suppresses intestinal polyp growth in ApcMin/+ mice. *Cancer Sci* 2008;99:2136-2141.
  23. Hosono K, Endo H, Takahashi H, et al. Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:1077-1083.
  24. Lee JH, Kim TI, Jeon SM, Hong SP, Cheon JH, Kim WH. The effects of metformin on the survival of colorectal cancer patients with diabetes mellitus. *Int J Cancer* 2012;131:752-759.
  25. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
  26. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 2005;310:1642-1646.
  27. Zakikhani M, Dowling R, Fantus IG, Sonenberg N, Pollak M. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res* 2006;66:10269-10273.
  28. Ben Sahra I, Laurent K, Giuliano S, et al. Targeting cancer cell metabolism: the combination of metformin and 2-deoxyglucose induces p53-dependent apoptosis in prostate cancer cells. *Cancer Res* 2010;70:2465-2475.
  29. Oliveras-Ferreros C, Vazquez-Martin A, Menendez JA. Genome-wide inhibitory impact of the AMPK activator metformin on [kinesins, tubulins, histones, auroras and polo-like kinases] M-phase cell cycle genes in human breast cancer cells. *Cell Cycle* 2009;8:1633-1636.
  30. Phoenix KN, Vumbaca F, Claffey KP. Therapeutic metformin/AMPK activation promotes the angiogenic phenotype in the ERalpha negative MDA-MB-435 breast cancer model. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:101-111.
  31. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2008;8:915-928.
  32. Rozengurt E, Sinnett-Smith J, Kisfalvi K. Crosstalk between insulin/insulin-like growth factor-1 receptors and G protein-coupled receptor signaling systems: a novel target for the anti-diabetic drug metformin in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:2505-2511.
  33. Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferreros C, Menendez JA. The anti-diabetic drug metformin suppresses HER2 (erbB-2) oncoprotein overexpression via inhibition of the mTOR effector p70S6K1 in human breast carcinoma cells. *Cell Cycle* 2009;8:88-96.
  34. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tsiachlis PN, Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res* 2009;69:7507-7511.